

Czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego w zespole Turnera Cardiometabolic risk factors in Turner syndrome

Aneta Gawlik, Joanna Gieburowska, Ewa Małecka-Tendera

Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II, Szpital Kliniczny nr 6 w Katowicach

Streszczenie

Obecność wrodzonej wady układu krążenia i nadciśnienia tętniczego, mała masa urodzeniowa, skłonność do nadwagi i otyłości, częstsze zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej są czynnikami zwiększającymi ryzyko wczesnych zgonów sercowo-naczyniowych w grupie chorych z zespołem Turnera (ZT). Ryzyko to jest trzykrotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a długość życia kobiet z ZT jest przeciętnie mniejsza o 10 lat. Leczenie hormonalne z zastosowaniem różnych algorytmów estrogenoterapii i z użyciem suprafizjologicznych dawek rekombinowanego hormonu wzrostu może dodatkowo modyfikować te czynniki. W opracowaniu przedstawiono aktualny przegląd literatury odnoszący się do analizy markerów ryzyka sercowo-metabolicznego występujących u dziewcząt i kobiet z ZT.

Słowa kluczowe

zespół Turnera, zespół metaboliczny, czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego

Abstract

Congenital cardiovascular structural abnormalities, hypertension, low birth weight, increased prevalence of obesity, frequent glucose intolerance and dyslipidemia are risk factors of premature mortality for cardiovascular events in Turner syndrome (TS). The life expectancy in TS is reduced by at least 10 years and the risk of premature death is increased 3-fold compared to general female population. Hormonal therapy in TS, both estrogens in different algorithms and growth hormone in supraphysiological dose, may additionally modify these factors. In this review we summarize cardiometabolic markers potentially present in girls and women with TS.

Key words

Turner syndrome, metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors

Wstęp

Uwzględniając aktualne wskaźniki urodzeń i częstość występowania ZT, można założyć, że w Polsce co roku rodzi się około 80–100 dziewcząt z tym zespołem. Późne rozpoznanie stanowi duży problem ze względu na odroczenie leczenia, brak profilaktyki zaburzeń metabolicznych oraz opóźnienie diagnozy wad wrodzonych. W szczególności odnosi się to do chorób układu sercowo-naczyniowego. Statystyki ich występowania są dobrze poznane i wiadomo, że choroby te stanowią główny powód przedwczesnych zgonów w grupie pacjentek z ZT [1]. W niniejszym opracowaniu koncentrujemy się przede wszystkim na zaburzeniach metabolicznych występujących u chorych z ZT i omawiamy je w kontekście głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, istotnie zwiększających możliwość wystąpienia wczesnych zgonów.

Mała masa urodzeniowa a zaburzenia metaboliczne

W ZT obserwuje się prenatalne i postnatalne zaburzenia wzrastania. U noworodka z ZT poza charakterystycznymi cechami fenotypowymi stwierdza się często niską masę i długość urodzeniową [2]. Może to predysponować do późniejszych zaburzeń gospodarki lipidowej, węglowodanowej, otyłości oraz nadciśnienia tętniczego. Badania Baldin i wsp. potwierdziły istotną ujemną zależność między stężeniem cholesterolu całkowitego a masą urodzeniową oraz stężeniem trójglicerydów i współczynnikiem insulinooporności (HOMA-IR) a masą i długością urodzeniową [3]. Można więc założyć, że zaburzenia metaboliczne u pacjentki z ZT stanowią jedno z ujemnych następstw programowania płodowego (*fetal programming*).

Nadwaga/otyłość i skład masy ciała

Rodzice niemowląt i małych dzieci z ZT często skarżą się na trudności w karmieniu, gdyż poza brakiem łaknienia u dzieci nierzadko występują ulewania i wymioty. W efekcie w pierwszym okresie życia obserwuje się słaby przyrost masy ciała. Opisane objawy ustępują samoistnie, zazwyczaj w drugim r.ż. W kolejnych latach można z kolei stwierdzić zbyt gwałtowny przyrost masy ciała. Otyłość, zarówno typu centralnego, jak i w postaci podwyższonej całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej, jest często spotykanym problemem u dziewcząt z ZT, zwiększającym ryzyko rozwoju miażdżycy [4]. Dziewczęta z ZT mają istotnie większą ilość podskórnej tkanki tłuszczowej i większy obwód talii w porównaniu do rówieśniczek z podobną standaryzowaną wartością wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI). Nie stwierdzono natomiast różnic w odniesieniu do ilości trzewnej tkanki tłuszczowej czy stężenia adiponektyny [5]. Dorosłe pacjentki z ZT mają wyższy wskaźnik masy ciała i obwodu talii w porównaniu do zdrowej populacji i do kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem funkcji gonad oraz prawidłowym kariotypem [6].

Większą ilość całkowitej tkanki tłuszczowej, istotnie wyższy wskaźnik masy ciała oraz wyższe stężenia leptyny u dorosłych kobiet z ZT w porównaniu z grupą kontrolną potwierdziły badania duńskie [7]. Większa zawartość tkanki tłuszczowej korelowała u nich z wyższymi stężeniami leptyny i insuliny oraz wyższym wskaźnikiem HOMA, a niższymi adiponektyny i greliny. Zarówno rodzaj kariotypu, jak i stężenie cytokin zapalnych (IL-6, IL-8 oraz TNF- α) nie korelowały ze składem masy ciała, mimo że były istotnie wyższe u kobiet z ZT niż u zdrowych.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Insulinooporność. Hiperinsulinizm

W stosunku do ogólnej populacji u kobiet z ZT występuje 2-krotnie wyższe ryzyko cukrzycy typu 2 i 4,5-krotnie wyższe ryzyko pojawienia się upośledzonej tolerancji glukozy [8]. Insulinooporność towarzysząca otyłości nie jest jednak aż tak powszechnym zjawiskiem, jak można by się tego spodziewać. U dorosłych pacjentek z ZT stwierdzono prawidłową insulinowrażliwość (określoną wskaźnikiem HOMA), choć jednocześnie obserwowano podwyższone stężenia glikemii na czczo [7]. U nastolatk z ZT insulinowrażliwość i wydzielanie insuliny nie różniły się w porównaniu z grupą kontrolną, choć wskaźnik ISSI-2 (*insulin secretion-sensitivity index-2*) był u nich istotnie niższy [5].

Wyniki tych badań sugerują, że niedobór insuliny, choć bardziej zaznaczony u starszych pacjentek, może jednak występować również u młodych dziewcząt z prawidłową homeostazą glukozy, bez insulinooporności oraz bez otyłości. Fakt ten może wskazywać na istnienie pierwotnej niedomogi trzustki w zakresie wydzielania insuliny w ZT [9]. Początkowo zmniejszone wydzielanie insuliny wydaje się kompensowane u młodych dziewcząt poprzez większą insulinowrażliwość, która stopniowo zmniejsza się wraz z wiekiem. Pojawiają się też inne czynniki ryzyka, jak otyłość, nadciśnienie tętnicze lub dyslipidemia. W celu identyfikacji odpowiedniego locus genów

odpowiedzialnych za taki fenotyp metaboliczny w ZT niezbędne są dalsze badania.

Gospodarka lipidowa

Wyższe stężenia trójglicerydów i cholesterolu całkowitego w ZT w porównaniu z grupą kontrolną stwierdza się już w okresie dojrzewania [5, 10, 11]. Zarówno cholesterol całkowity jak i trójglicerydy wykazują dodatnią korelację z BMI [12].

Z badań nad wpływem genotypu na fenotyp wynika, że pacjentki z chromosomem X pochodzenia ojcowskiego mają wyraźnie wyższe stężenia zarówno cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL [13].

Lipoproteina a Lp(a) jest kolejnym niekorzystnym czynnikiem przyspieszającym proces miażdżycy. Gravholt i wsp. [14] potwierdzają częstsze występowanie wysokich stężeń Lp(a) u pacjentek z ZT, co obserwuje się również przy prawidłowym lipidogramie. Autorzy ci wykazali również, iż terapia estrogenowa wpływa na obniżenie stężenia Lp(a). Polscy badacze wysokie stężenia Lp(a) obserwowali u 18,5% badanych dziewcząt z ZT [15]. Ponadto stwierdzili dodatnią korelację między stężeniami Lp(a) a wartościami cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu. Natomiast rodzaj kariotypu, wiek i parametry auksologiczne pacjentki z ZT nie miały wpływu na stężenie tej lipoproteiny.

Funkcja wątroby

Częstość występowania zaburzeń funkcji wątroby w ZT, ocenianych na podstawie aktywności aminotransferaz, γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz fosfatazy alkalicznej, szacuje się w zależności od wieku na około 20% u młodszych pacjentek i nawet na 90% u starszych [16, 17]. Wykazano dodatnią korelację biochemicznych markerów zaburzeń funkcji wątroby ze stężeniem cholesterolu i wskaźnikiem masy ciała [16, 17]. Zwiększoną zawartość lipidów w hepatocytach (ocenioną metodą MRI) można wiązać z niedoborem estrogenów [18]. Stwierdzenie cech stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym koreluje z insulinoopornością i wystąpieniem kryteriów zespołu metabolicznego, natomiast patologia ta nie ma związku z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych [19].

Obraz histopatologiczny bioptatu wątroby w ZT może być bardzo zróżnicowany – od zmian minimalnych, poprzez proste stłuszczenie, stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), aż do marskości wątroby i guzkowego przerostu regeneracyjnego. Badanie biopsyjne jest nadal złotym standardem, choć w kategoriach ryzyka wystąpienia powikłań nie spełnia kryterium badania przesiewowego. Poszukuje się nieinwazyjnych metod oceniających wątrobę pod kątem cech NAFLD. Jedną z nich jest proponowana ocena sztywności wątroby (*liver stiffness measurement*, LSM) metodą elastografii impulsowej (*transient elastography*).

Trwają badania dotyczące chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, występujących u pacjentek z ZT. Koulouri i wsp. nie potwierdzili wyższego ryzyka zaburzeń autoimmunizacyjnych

wątroby w porównaniu do populacji ogólnej [17]. Według innych doniesień pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz pierwotna marskość żółciowa wątroby, które są zaliczane do schorzeń autoimmunizacyjnych, występują istotnie częściej u pacjentek z ZT [20]. Ponadto w układzie naczyniowym wątroby spotykane są takie nieprawidłowości, jak agenezja czy niedorozwój układu żyły wrotnej [20].

W ZT częściej występują powikłania zatorowo-zakrzepowe. Wiąże się to z podwyższonym stężeniem czynnika von Willebranda, czynnika VIII, fibrynogenu, białka C-reaktywnego, a także występowaniem mutacji czynnika Leiden [21].

Układ sercowo-naczyniowy

Współistnienie wady układu sercowo-naczyniowego z ZT może mieć bardzo poważne konsekwencje. Już w okresie prenatalnym obserwowana jest wysoka śmiertelność, zwłaszcza płodów z kariotypem 45,X. Wśród tych, które przeżyją, pojawiają się różne defekty rozwojowe układu limfatycznego i krwionośnego. W wieku postnatalnym może to skutkować obecnością wad w postaci koarktacji aorty (CoA) bądź nieprawidłowości budowy zastawki aortalnej, co w kolejnych latach może prowadzić do poszerzenia średnicy aorty, jej rozwarstwienia i rozwoju tętniaka. Ponadto u pacjentek z ZT odnotowuje się zaburzenia przewodnictwa i repolaryzacji. Poza wrodzonymi wadami serca do czynników ryzyka rozwoju tętniaka rozwarstwiającego należy również nadciśnienie tętnicze. Z tego powodu już od najmłodszych lat bardzo istotna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz opieka kardiologiczna [1].

Zwraca się również uwagę na występowanie dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory serca, która mimo włączenia leczenia hipotensyjnego nie ulega istotnej poprawie. Upośledzona relaksacja mięśniówki serca jest prawdopodobnie problemem złożonym, którego podłoże patofizjologiczne nie zostało wyjaśnione [22].

ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule-1*) i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) uznawane są za biochemiczne markery choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. U dorosłych z ZT stężenie krążących ICAM-1 jest podwyższone, podczas gdy stężenie VCAM-1 pozostaje w normie. W celu ustalenia znaczenia tego zjawiska niezbędne są dalsze badania prospektywne [7].

Z danych w piśmiennictwie wynika, że standaryzowany wskaźnik śmiertelności w ZT z powodu choroby wieńcowej i incydentów naczyniowo-mózgowych w porównaniu z populacją kobiet z prawidłowym kariotypem jest większy odpowiednio 3,47 i 2,21 razy [8].

Kompleks błona środkowa i wewnętrzna tętnicy szyjnej wspólnej

Szacuje się, że choroba niedokrwienna serca występuje 2-krotnie częściej w ZT niż w populacji ogólnej [8]. Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (*in-*

tima-media thickness, IMT) (cIMT – wspólnej, bIMT – opuszki) uważana jest za wczesny marker rozwoju miażdżycy. Ocena IMT mogłaby służyć do prognozowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w ZT. Wzrost grubości IMT należy traktować jako niekorzystny czynnik prognostyczny. Grubość ta u pacjentek z ZT jest zależna od wieku, ciśnienia tętniczego, wskaźnika talia-biodro, wartości stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu, glukozy i HbA1c, natomiast zmniejsza się proporcjonalnie do czasu trwania estrogenoterapii [2,11]. Grubość IMT jest większa u pacjentek leczonych suboptymalnie lekami przeciwnadciśnieniowymi w pierwszym okresie życia mimo normalizacji wartości ciśnienia tętniczego w późniejszym wieku. Jest to kolejny argument za wczesnym wykrywaniem nadciśnienia i włączaniem leków hipotensyjnych w dawkach skutecznych. Na grubość IMT nie wpływa natomiast współistnienie dwupłatkowej zastawki aorty, koarktacji bądź wydłużono-łuku aorty [22].

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników, niezależnie od przyczyny, istotnie zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, iż pacjentki z ZT z niedoborem estrogenów mają większą grubość kompleksu IMT [23]. Ponadto stwierdzono u nich podwyższony wskaźnik sztywności naczyń (*ambulatory arterial stiffness index*, AASI) [24].

Mięśnie szkieletowe a zaburzenia metaboliczne

Rodzaj włókien mięśni szkieletowych wynika z aktywności fizycznej i wpływa na insulinowrażliwość. Wykazano, że u pacjentek z ZT i prawidłową glikemią na czczo, ale z nieprawidłową tolerancją glukozy w doustnym teście obciążenia (OGTT) występują większe rozmiary włókien typu IIa w porównaniu z grupą kontrolną porównywalną pod względem wieku i BMI [25]. Mogłoby to wskazywać na zmniejszoną podaż tlenu oraz substratów potrzebnych do procesów metabolicznych przebiegających we włóknach mięśniowych.

W ostatnich badaniach Wells i wsp. opisali zaburzenia metabolizmu mięśni szkieletowych u pacjentek z ZT [26]. Stwierdzili bardziej nasiloną glikolizę beztlenową i większą produkcję kwasu mlekowego, co skutkowało szybszym męczeniem się podczas wysiłku. Natomiast czas regeneracji po wysiłku nie odbiegał istotnie od grupy kontrolnej, co wskazywałoby na niezburzony metabolizm mitochondrialny i transport tlenu.

Wpływ leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu na czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego

Celem leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu (*recombinant growth hormone*, rGH) jest poprawa wzrostu ostatecznego i w związku z tym poprawa jakości życia dorosłych pacjentek z ZT. Terapia ta jest skuteczniejsza, jeśli rozpoczyna się ją w młodszy wieku, a dłuższy czas jej trwania pozwala na osiągnięcie bardziej satysfakcjonującego wzrostu osta-

tecznego. W Polsce, podobnie jak w zaleceniach amerykańskich z 2007 r., do leczenia niskorosłości kwalifikuje się jedynie dziewczynki, których wzrost jest niższy o co najmniej dwa odchylenia standardowe (< 2SD) od średniej w odniesieniu do obowiązujących siatek centylowych dla zdrowej populacji żeńskiej [1].

W wielu badaniach porusza się kwestie związku długotrwałego leczenia rGH z insulinowrażliwością i tolerancją glukozy [9, 27]. Na ich podstawie można wysnuć wniosek, iż insulinowrażliwość zmniejsza się głównie w ciągu pierwszych 4 lat stosowania terapii rGH. W kolejnym etapie obserwuje się adaptację do leczenia i po ok. 7–8 latach występuje stopniowy wzrost wrażliwości na insulinę [9]. Ostatecznie po zakończonym leczeniu rGH insulinowrażliwość wraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. W późniejszym okresie życia może jednak podlegać niekorzystnym wpływom innych czynników, takich jak rosnące BMI oraz dyslipidemia, w tym szczególnie hipertrójglicerydemia [8, 9, 27].

Zastosowanie rGH wyraźnie obniża stężenie cholesterolu całkowitego [10]. Van Pareren i wsp. oraz Bannink i wsp. wykazali, iż długoletnie leczenie rGH prowadzi nie tylko do spadku stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, ale także do jednoczesnego wzrostu HDL i trójglicerydów [27, 28]. Ponowny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i LDL stwierdzali po zaprzestaniu terapii. Jak wynika z obserwacji innych badaczy, im dłuższy czas od zaprzestania terapii GH, tym zaburzenia gospodarki lipidowej bardziej się nasilają [28].

Wydaje się także, iż stężenie Lp(a) jest najwyższe przed wprowadzeniem terapii rGH, a najniższe po zakończeniu leczenia. Różnice tych stężeń nie są jednak istotne statystycznie i ocena wpływu terapii rGH na Lp(a) wymaga dalszych badań [15].

Badania Leger i wsp. potwierdziły, że zastosowanie rGH przyczynia się do szybkich i intensywnych zmian proporcji tkanki mięśniowej i tłuszczowej na korzyść tej pierwszej [29].

Hormonalna terapia zastępcza a efekt metaboliczny

Za optymalny wiek wprowadzenia terapii estrogenowej uważa się 12–13 r.ż. Jednak decyzję o schemacie estrogenoterapii (droga podania, dawka, system ciągły czy z tygodniową przerwą) należy zawsze podejmować indywidualnie [1]. Wolthers i wsp. wykazali, że doustne preparaty estrogenowe powodują spadek IGF-1 oraz zmniejszają wpływ rGH na gospodarkę lipidową i białkową [30]. Przy terapii przezskórnej takiego efektu nie obserwowano.

Odmienne wnioski wysunęli Mauras i wsp., którzy stwierdzili, by zastosowanie doustnych czy przezskórnych estrogenów u leczonych rGH niekorzystnie wpłynęło na lipolizę, przemiany białkowe, oksydację kwasów tłuszczowych, stężenie lipidów w surowicy krwi czy stężenie insuliny [31]. Co więcej, bez względu na drogę podania estrogenów nie stwierdzili również istotnych zmian w stężeniu IGF-1. Mankamentem badania była mała liczba badanych (zaledwie 11 dziewcząt z ZT) oraz stosunkowo krótki czas trwania eksperymentu.

W prospektywnym randomizowanym badaniu Torres i wsp., w którym porównywano efekt metaboliczny zastosowania estradiolu doustnego z preparatem transdermalnym, stwierdzono podobny wpływ obu dróg suplementacji na skład masy ciała, przyrost gęstości mineralnej kości, profil lipidowy, stężenie glukozy i insuliny [32]. Również i to badanie potwierdziło, że za-

Tabela I. Badania kontrolne czynników ryzyka sercowo-metabolicznego u pacjentek z zespołem Turnera [1]

Table I. Follow-up of cardiometabolic risk factors in patients with Turner syndrome [1]

Proponowane badania kontrolne	< 5 r.ż	Wiek szkolny	Starsze/dorosłe pacjentki
Ocena kardiologiczna – wg zaleceń: • ZT bez wady układu krążenia, z prawidłowym RR: ponowna ocena: – przed przejściem z opieki pediatrycznej na internistyczną, – przed planowaną ciążą, – przy objawach nadciśnienia, – gdy wcześniej tylko ECHO, konieczne wykonanie MRI • ZT bez wady układu krążenia, z prawidłowym RR – inne przypadki – ocena układu krążenia co 5-10 lat • Pacjentki z wadą układu krążenia, podwyższonym RR – do decyzji kardiologa	X	X	X
• RR – kontrola 1x/rok	X	X	X
• Ocena funkcji wątroby: AlAT, AspAT, bilirubina – 1x/rok		X	X
• Lipidogram: cholesterol całkowity, HDL, Trójglicerydy, glukoza na czczo – 1x/rok			X

X – konieczność wykonania badania.

stosowanie preparatów doustnych estradiolu przyczyniało się do obniżenia stężenia IGF-1. Z kolei krótkotrwały wpływ estrogenów suplementowanych w różnej dawce i w różnej formie (doustna vs. transdermalna) na gospodarkę węglowodanową i lipidową był niejednoznaczny. Zarówno mała, jak i wysoka dawka estrogenów podawanych przezskórnie oraz wysoka dawka estrogenów doustnych przyczyniały się do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL-cholesterolu, natomiast obniżenie stężenia HDL-cholesterolu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia trójglicerydów obserwowano u pacjentek leczonych niską dawką estradiolu bez względu na drogę ich podania [33].

Kompleksowe badanie prospektywne, oceniające wpływ hormonalnej terapii zastępczej na BMI i stężenia glukozy na czczo, stężenia cholesterolu HDL i LDL, trójglicerydów oraz IMT (< 0,9 mm), nie potwierdziło różnic między grupą z ZT a zdrową grupą kontrolną. Natomiast obwód talii, stężenie insuliny na czczo, indeks HOMA, glikemia w teście OGTT oraz stężenie cholesterolu całkowitego były istotnie wyższe u pacjentek z ZT [34].

Terapia estrogenowa w ZT może mieć działanie kardioprotekcyjne, gdyż powoduje zmniejszenie grubości IMT, wzrost stężenia HDL, zmniejszenie stężenia glukozy na czczo oraz poprawę funkcji śródbłonna [22, 35, 36]. Mortensen i wsp. z kolei obserwowali u leczonych HTZ pogorszenie tolerancji glukozy i obniżenie stężenia HDL-cholesterolu, choć jednocześnie stwierdzali obniżenie ciśnienia rozkurczowego [24].

Estrogenoterapia może przyczyniać się do zmniejszenia zawartości tłuszczu w hepatocytach i poprawy funkcji wątroby [4, 37]. Gravholt i wsp. jednoznacznie stwierdzili, że zastosowanie estrogenoterapii korzystnie obniża podwyższoną w ZT aktywność enzymów wątrobowych [38]. Natomiast czas trwa-

nia hormonalnej terapii zastępczej nie wpływał na skład masy ciała u dorosłych z ZT [7].

Pilotażowe badanie Zuckermann-Levin i wsp. wykazało również korzystny wpływ androgenowej terapii zastępczej na parametry metaboliczne młodych kobiet z ZT [39]. Zastosowanie preparatu testosteronu skutkowało obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zmniejszeniem zawartości tkanki tłuszczowej.

Podsumowanie

Ogromne zaniepokojenie budzi na całym świecie stale wzrastający odsetek osób z otyłością i nadwagą. Dotyczy to zarówno populacji dziecięcej, jak i osób dorosłych. Wraz z epidemią otyłości rośnie ryzyko rozwoju chorób metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca. W przypadku ZT stwierdza się bardzo wysokie ryzyko wystąpienia tych schorzeń z powodu nałożenia na rosnące ryzyko populacyjne dodatkowo istniejących predyspozycji specyficznych dla tej grupy chorych. Częstość występowania zespołu metabolicznego w ZT szacuje się na 4,7% [19]. Ryzyko śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca zwiększone jest 7-krotnie w porównaniu z populacją ogólną [40]. Cukrzyca typu 2 jest przyczyną śmierci 25% pacjentek z ZT [41]. Wczesne rozpoznanie ZT daje zatem szansę na zastosowanie działań profilaktycznych (tab. I), zmniejszających ryzyko wystąpienia klinicznych i biochemicznych składowych zespołu metabolicznego, a tym samym ograniczających ryzyko wczesnych zgonów w przebiegu powikłań sercowo-metabolicznych.

Piśmiennictwo

1. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10-25.
2. Wiśniewski A, Milde K, Stupnicki R, Szufladowicz-Woźniak J. Weight deficit at birth and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:607-613.
3. Baldin AD, Siviero-Miachon AA, Fabbri T et al. Turner syndrome and metabolic derangements: Another example of fetal programming. *Early Hum Dev.* 2012;88:99-102.
4. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G et al. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2631-2635.
5. O'Gorman CS, Syme C, Lang J et al. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:907-913.
6. Ostberg JE, Attar MJ, Mohamed-Ali V, Conway GS. Adipokine dysregulation in Turner syndrome: comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2948-2953.
7. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L et al. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:583-592.
8. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147-158.
9. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3516-3520.
10. Kohno H, Igarashi X, Ozono K et al. Favorable impact of growth hormone treatment on cholesterol levels in Turner syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012;21:29-34.
11. Pirgon Ö, Atabek ME, Oran B, Güclü R. Atherogenic lipid profile and systolic blood pressure are associated with carotid artery intima-media thickness in children with Turner syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1:62-71.

12. Baldin AD, Siviero-Miachon AA, Fabbri T et al. *Turner syndrome and metabolic derangements: Another example of fetal programming.* Early Hum Dev. 2012;88:99-102.
13. Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A et al. *Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:846-852.
14. Gravholt CH, Christian Klausen I, Weeke J, Sandahl Christiansen J. *Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17beta-estradiol and norethisterone.* Atherosclerosis. 2000;150:201-208.
15. Wikiera B, Bieniasz J, Barg E et al. *Lipoproteina a (Lp(a)) u pacjentek z zespołem Turnera.* Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2010;16:29-32.
16. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I et al. *Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study.* Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68:485-490.
17. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. *Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen.* Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69:306-310.
18. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G et al. *Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content.* J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2631-2635.
19. Calcaterra V, Brambilla P, Maffe GC et al. *Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics.* Metab Syndr Relat Disord. 2014;12(3):159-164.
20. Roulot D. *Liver involvement in Turner syndrome.* Liver Int. 2013;33:24-30.
21. Gravholt CH, Mortensen KH, Andersen NH et al. *Coagulation and fibrinolytic disturbances are related to carotid intima thickness and arterial blood pressure in Turner syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:649-656.
22. Mortensen KH, Andersen NH, Hjerrild BE et al. *Carotid intima-media thickness is increased in Turner syndrome: multifactorial pathogenesis depending on age, blood pressure, cholesterol and oestrogen treatment.* Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77:844-851.
23. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JP et al. *Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction.* J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5161-5166.
24. Mortensen KH, Hansen KW, Erlandsen M et al. *Ambulatory arterial stiffness index in Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement therapy.* Horm Res. 2009;72:184-189.
25. Gravholt CH, Nyholm B, Saltin B et al. *Muscle fiber composition and capillary density in Turner syndrome.* Diabetes Care. 2001;24:1668-1673.
26. Wells GD, O'Gorman CS, Rayner T et al. *Skeletal muscle abnormalities in girls and adolescents with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2521-2527.
27. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al. *Effect of discontinuation of long-term GH treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5442-5448.
28. Bannink EMN, van der Palen RLF, Mulder PGH, Muinck Keizer-Schrama SMPF. *Long term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences.* Horm Res. 2009;71:343-349.
29. Leger J, Carel C, Legrand I et al. *Magnetic resonance imaging evaluation of adipose tissue and muscle tissue mass in children with growth hormone (GH) deficiency, Turner's syndrome, and intrauterine growth retardation during the first year of treatment with GH.* J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:904-909.
30. Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG et al. *Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;281:E1191-1196.
31. Mauras N, Shulman D, Hsiang HY et al. *Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4154-4160.
32. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M et al. *Metabolic effects of oral versus transdermal 17-estradiol (E2): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2716-2724.
33. Taboada M, Santen R, Lima J et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17-estradiol in girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3502-3510.
34. Giordano R, Forno D, Lanfranco F et al. *Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy.* Eur J Endocrinol. 2011;164:819-826.
35. Ostberg JE, Story C, Donald AE et al. *A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism.* Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66:557-564.
36. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM et al. *The effects of hormone replacement therapy on endothelial function in women with Turner's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56:615-620.
37. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. *Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55:227-231.
38. Gravholt CH, Poulsen HE, Ott P et al. *Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy.* Eur J Endocrinol. 2007;156:679-686.
39. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D et al. *Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study.* J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:4820-4827.
40. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA et al. *Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study.* Ann Hum Genet. 2001;65:177-188.
41. Naeraa RW, Gravholt CH, Hansen J et al. *Mortality in Turner syndrome. W: K Albertsson-Wikland, M Ranke, red. Turner syndrome in a life-span perspective: research and clinical aspects.* Amsterdam: Elsevier Science; Excerpt Med Int Congr Ser; 1995;1089:323.